

Immunothérapie spécifique de l'allergie aux pollens

Traitement après diagnostic avec allergènes recombinants

La désensibilisation ou immunothérapie spécifique représente, en plus de mesures de carence allergénique, le seul traitement étiologique d'allergies IgE médiées et devrait prendre une place importante surtout dans les pollinoses. Le diagnostic basé sur la détermination des IgE vis-à-vis des allergènes recombinants permet de mieux identifier les candidats à une immunothérapie spécifique (ITS).

Dans l'asthme et les rhinoconjonctivites dus aux pollens, le traitement consiste – étant donné qu'une éviction de l'allergène est difficilement réalisable – en une pharmacothérapie factuelle et – en cas d'indication bien établie – en une immunothérapie spécifique d'allergènes (ITSA) (synonymes: désensibilisation, hyposensibilisation, vaccination anti-allergie). Pour se rapprocher de l'objectif de la disparition des symptômes, dans la mesure où cela est médicalement possible, l'ITSA devrait être effectuée en association avec un traitement médicamenteux saisonnier. Au bout du compte elle conduit sur le long terme à une réduction des coûts (1,2). Néanmoins, il semblerait que dans la stratégie thérapeutique chez les médecins et pour de nombreux patients allergiques l'ITSA perde de plus en plus de terrain (3).

Les traitements de désensibilisation ont plus de 100 ans

La désensibilisation a été utilisée avec succès en 1911 pour le traitement des allergies aux pollens de graminées par Leonard Noon et John Freeman (UK). Ces chercheurs – ils parlaient alors d'une « prophylactic inoculation against hay fever » ou « vaccination against hay fever » – ont pour la première fois effectué systématiquement ce traitement et attaché une valeur particulière à la démonstration de leurs succès thérapeutiques (4,5). L'efficacité de la désensibilisation aux pollens, alors avec des extraits aqueux, a été définitivement confirmée en 1954 également par deux Anglais, A. William Frankland et R. Augustin, avec la première étude en double aveugle (6). L'introduction des allergènes extraits avec de la pyridine et adsorbés sur hydroxyde d'aluminium (extraits dits semi-retard), permettant de n'administrer l'extrait de pollen que tous les quatorze jours, a représenté une avancée majeure dans la pratique de l'ITS (7).

Une nouvelle forme d'immunothérapie : l'immunothérapie à court terme avec des allergoïdes et l'immunothérapie sublinguale

Au milieu des années soixante-dix est alors apparu le développement de préparations pour une immunothérapie à court terme avec des allergènes chimiquement modifiés (les dénommés allergoïdes à activité allergénique réduite) et avec de la L-tyrosine en tant que substance porteuse retard au lieu de l'hydroxyde d'aluminium (8). Depuis lors, de volumineux rapports d'expériences et d'amples et sérieuses études contrôlées par placebo ont démontré l'efficacité de l'ITSA



Pr ém. Brunello Wüthrich
Zollikerberg

sous-cutanée avec des allergoïdes retard ou semi-retard. Il n'est pas utile à ce sujet de donner une vue d'ensemble des diverses études et des mécanismes immunologiques de l'ITS, car son exécution pratique se trouve au premier plan ici. On pourra à ce propos se référer aux méta-analyses actuelles (9–11) ainsi qu'à la prise de position de l'Académie Européenne d'Allergie et d'Immunologie clinique (12). Sur la base de nombreuses études nouvelles, l'immunothérapie sublinguale (ITSL) a pu également se placer récemment au niveau de la médecine factuelle (*evidence-based medicine*) (13–15).

Diagnostic des allergies aux pollens à l'égard à l'ITSA – tenir compte des réactivités croisées !

Pour les allergies aux pollens, le diagnostic pose rarement des problèmes, car en raison du calendrier des troubles et de la connaissance des pollens appelés dominants, les pollens déclencheurs peuvent déjà être bien déterminés par anamnèse. On distingue ainsi une pollinose de début d'année (noisetier, aulne, bouleau et frêne) de janvier / février à mars / avril (fig. 1), d'une pollinose de début d'été (surtout pollens de graminées et céréales) (fig. 2) et, moins importante chez nous, d'une pollinose de fin d'été (armoise commune, pariétaire (*Parietaria officinalis*), dans le sud du Tessin et à Genève, ici également, dans certains cas, d'ambrosie à feuilles d'armoise (*Ambrosia artemifolia*) (fig. 3).

En ce qui concerne une ITS qui doit être instaurée dans les mois de fin d'automne / hiver, un examen allergologique est actuellement indiqué, non seulement à l'aide de tests cutanés, mais également sérologiquement avec détermination des titres d'IgE sur des allergènes polliniques recombinants individuels, en tenant compte de réactions croisées de plus en plus nombreuses.

Une allergie croisée se manifeste d'une part entre divers types de pollens au sein d'une même famille botanique, d'autre part avec des allergènes de denrées alimentaires qui appartiennent à la même famille de protéines que l'allergène pollinique. Une allergie croisée est donc toujours la conséquence d'une sensibilisation déjà présente. Comme exemples on peut citer les fagacées (*Fagales*) (pollens d'aulne, de noisetier, bouleau, chêne et hêtre) ou les graminées (*Gramineae*) (divers pollens de graminées et de seigle) et les oléacées (*Oleaceae*) (pollens de frêne, d'olivier, de troène, de lilas). Dans le cas d'une allergie au pollen de frêne, des symptômes allergiques peuvent également survenir par contact avec des pollens d'olivier, par exemple lors de séjours de vacances dans des pays méditerranéens.

Caractérisation des allergènes polliniques

On est parvenu à caractériser les plus importants allergènes des pollens d'arbres, de graminées et de mauvaises herbes – les pollens sont des porteurs d'allergènes –, qui sont responsables de réactions allergiques et de la réactivité croisée, et à établir un répertoire d'allergènes recombinants (16–19). Les allergènes sont habituellement des protéines ou des glycoprotéines ayant une masse moléculaire comprise entre 5 et 60 kDa, la plupart ayant une masse moléculaire de 20 à 40 kDa. Il est possible que la fonction, comme par exemple une activité enzymatique d'une protéine, joue un rôle déterminant pour l'allergénicité et l'induction d'une inflammation allergique. Le sous-comité de nomenclature UISSI de l'OMS a imposé une nomenclature spéciale pour les allergènes qui ont été analysés en détail, c'est-à-dire dont la séquence d'acides aminés est connue en totalité ou en grande partie. La désignation d'un tel allergène est constituée des trois premières lettres du genre, de la première lettre de l'espèce et d'une numérotation en chiffres arabes dans l'ordre de sa caractérisation, par exemple Bet v 1 (de *Betula verrucosa*) ou Phl p 5 (de *Phleum pratense*) pour les principaux allergènes des pollens de bouleau et de phléole des près, respectivement. Les extraits de pollen qui sont utilisés aussi bien pour le diagnostic que pour l'ITS contiennent des allergènes qui représentent différentes familles biochimiques d'allergènes d'origine végétale et parfois même ne sont pas des protéines d'importance clinique. Selon leur fréquence dans la détection d'anticorps IgE chez l'homme, les protéines allergéniques sont désignées par allergène majeur en cas d'une prévalence d'au moins 50 % et par allergène mineur avec une prévalence inférieure à 10 %. Pour une plus grande compréhension, on décrira ci-dessous les plus importantes familles de protéines chez les plantes, qui sont responsables de réactions allergiques et de la réactivité croisée.

Familles de protéines

« Pathogenesis-Related Proteins, PR-P » :

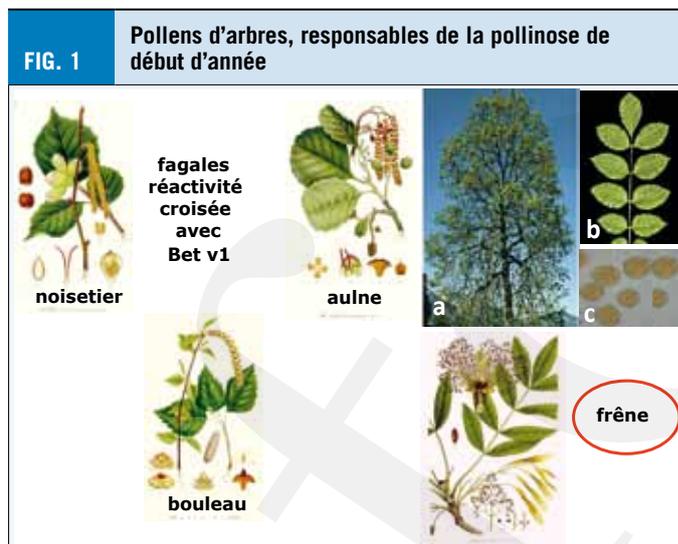
Par celles-ci on entend des protéines dont l'expression est induite en règle générale après une attaque chez des plantes hôtes par des virus, des bactéries ou des champignons, mais également dans des conditions environnementales critiques (chaleur, sécheresse, froid, pollution environnementale, etc.). Les protéines PR-10 (1–18 kDa) sont considérées comme des « enzymes de défense », des « protéines de stress » ou des « protéines de défense », qui inhibent la croissance des champignons en particulier après lyse des parois cellulaires fongiques par des β -1,3-glucanases et des chitinases.

Un exemple est la protéine PR-10 Bet v 1, allergène majeur du pollen de bouleau qui, en raison d'une grande homologie de séquence, est responsable d'une réaction clinique croisée de l'allergique au pollen de bouleau avec les pollens de noisetier, d'aulne et d'autres pollens de la famille des Fagales.

Profilines :

Petites protéines qui jouent des rôles clés dans la transmission de signaux à l'intérieur de la cellule végétale. Leur importante fonction biologique a fait que leur structure et leur séquence d'acides aminés n'ont que peu changé au cours de l'évolution. Les profilines (12 et 16 kDa) sont des allergènes hautement réactifs en réaction croisée et apparaissent chez de nombreuses plantes non apparentées entre elles. Les patients sensibilisés aux profilines peuvent réagir positivement à des sources d'allergènes les plus diverses (bouleau, graminées, herbes, diverses denrées alimentaires).

Les profilines de pollens de bouleau ou de phléole des près (Bet v 2, Phl p 12) sont des allergènes mineurs et sont responsables de diverses autres réactions croisées, perturbant le diagnostic, avec de nombreuses plantes à pollen et également des denrées alimentaires végétales.



Source: Pr. Wüthrich



Protéines de transfert lipidique (Lipid Transfer Proteins, LTP) : Les LTP non spécifiques de la famille de PR 14 (9 et 10 kDa) se trouvent dans les structures externes des organes végétaux et permettent le transfert de lipides à travers les membranes et contribuent chez certaines plantes à la défense contre l'attaque par les champignons et les bactéries. Ce sont des allergènes thermostables et résistants au suc gastrique, qui sont responsables de réactions systémiques également à des denrées alimentaires (fruits et légumes), principalement dans les pays méditerranéens. Des LTP non spécifiques à activité allergénique ont été détectées chez de nombreuses plantes : pollens d'armoise commune et d'armoise à feuilles d'armoise (*Ambrosia artemisiifolia*), d'olivier (*Olea europea*), de noisetier (*Corylus avellana*), etc.

Polcalcines ou protéines de liaison du calcium (Calcium Binding Protein, CaBP) : Ces allergènes, (également dénommés calmodu-

TAB. 1 Indication de l'immunothérapie dans la pollinose de début d'année (printemps)			
Patient avec sensibilisation confirmée au pollen de bouleau (prick test et sérologie [t3])			
Dosage des IgE spécifiques aux allergènes recombinants			
rBet v1 (t215) (allergènes dominants)		rBet v2, rBet v4 (t221) (allergènes secondaires)	
rBet v1	POSITIF	POSITIF	négatif
rBet v2, rBet v4	négatif	POSITIF	POSITIF
Indication pour une ITSA	haute	moyenne	faible

lines) sont seulement produites dans le pollen, et non dans d'autres constituants des plantes (par exemple les feuilles, les graines). Dans le diagnostic avec des extraits d'allergènes, un patient qui est exclusivement sensibilisé à une protéine fixant le calcium présentera par conséquent des résultats positifs avec divers pollens de graminées, d'arbres et d'herbes. rBet v 4 et Phl p 7, des CaBP de pollens de bouleau et de phléole des près, sont des allergènes mineurs et sont responsables de réactions croisées avec de nombreuses plantes.

Les perspectives de réussite de l'ITS sont étroitement liées à la sensibilisation aux allergènes majeurs

Les conditions optimales pour une ITS réussie sont remplies lorsque le patient est sensibilisé aux allergènes majeurs, car à l'heure actuelle les extraits sont standardisés avant tout eu égard à la teneur en allergènes majeurs. Par contre, si on ne peut détecter que des anticorps IgE spécifiques dirigés contre les allergènes secondaires, les chances de succès d'une ITS sont limitées. Les extraits d'allergènes du commerce destinés à l'immunothérapie ne sont donc pas standardisés en ce qui concerne leur teneur en profilines ou en allergènes fixant le calcium. En cas d'allergies à diverses sources d'allergènes, les patients ayant une co-sensibilisation à plusieurs allergènes principaux ont de meilleures perspectives de succès d'un traitement que les patients qui ont une sensibilisation à des allergènes à réaction croisée (19).

Les allergènes majeurs dans les pollens de bouleau (Bet v 1), frêne (Ole e 1), phléole des près (Phl p 1, bêta-expansine du groupe 1 d'allergènes de graminées), Phl p 5 (une ribonucléase du groupe 5 d'allergènes de graminées), armoise commune (Art v 1, protéine PR 12, défensine) ou ambrosie (Amb a 1, une pectate lyase) induisent de vraies sensibilisations spécifiques d'espèces ; en cas de résultat négatif, une allergie est dans une large mesure exclue.

Il est par conséquent recommandé, **dans le cas d'une pollinose de début d'année**, après avoir établi l'anamnèse pour allergie et effectué les prick-tests avec les pollens suspects, de déterminer, en plus des titres d'IgE spécifiques du pollen de bouleau (t3, CAP*, Phadia) également ceux de rBet v 1 (t215) et de rBet v 4/rBet v 12 (t221). Si on ne peut mettre en évidence que des anticorps IgE spécifiques contre les allergènes secondaires profiline (rBet v 2) et protéine fixant le calcium (rBet v 4), il y a une forte probabilité que l'ITS ne réussisse pas. Cependant, si le patient présente des anticorps IgE spécifiques contre l'allergène majeur rBet v 1, il y a de grandes chances de réussite d'une ITS (tab. 1). En raison de la grande réactivité croisée des pollens au sein des fagales, une ITS avec seulement un extrait de pollen de bouleau est en général suffisante. Mais puisque le frêne ne fait pas partie des Bétulacées, il faudrait toujours tester ce type de pollen, à savoir de *Fraxinus excelsior* et non de *Fraxinus americana* (20). Il est possible de déterminer sérologiquement *Fraxinus excelsior* (t2S) ou nOle e 1 (t224), une protéine inhibitrice de la trypsine, le principal allergène du pollen d'olivier, à considérable réactivité croisée avec le pollen de frêne. En cas de résultat nettement positif (> classe CAP 2), le frêne devrait être inclus dans l'extrait pour ITS.

TAB. 2 Indication de l'immunothérapie dans l'allergie aux pollens de graminées			
Patient avec sensibilisation confirmée aux pollens de graminées (prick test et sérologie [g6])			
Dosage des IgE spécifiques aux allergènes recombinants			
rPhl, rPhl p5 (g213) (allergènes dominants)		rPhl, p7, rPhl p12 (g214) (allergènes secondaires)	
rPhl p1, rPhl p5 (g213)	POSITIF	POSITIF	négatif
rPhl p7, rPhl p12 (g214)	négatif	POSITIF	POSITIF
Indication pour une ITSA	haute	moyenne	faible

En présence d'une **allergie aux pollens de graminées/céréales**, il suffit – en raison de la forte réactivité croisée au sein de la famille des graminées (*Poaceae*, antérieurement *Gramineae*) – de déterminer les allergènes de phléole des près (*Phleum pratense*) rPhl p 1/ rPhl p 5b (g215) et rPhl p 7/rPhl p 12 (g214). Si on ne peut mettre en évidence que des anticorps IgE spécifiques contre les allergènes secondaires de protéine fixant le calcium (rPhl p 7) et profiline (rPhl p 12), les perspectives de réussite d'un traitement sont faibles. Cependant, si le patient présente des anticorps IgE spécifiques pour les allergènes majeurs (dans le cas présent rPhl p 1+ rPhl p 5b), on peut s'attendre à une bonne réponse à l'ITS (tab. 2). **Dans le cas d'une pollinose de fin d'été**, en plus des graminées il faudrait tenir compte de l'armoise commune et dans certains cas de l'ambrosie à feuilles d'armoise, et en conséquence rechercher les allergènes nArt v 1 (w231) de l'armoise commune et nArnb a 1 (w230) de l'ambrosie à feuilles d'armoise. Une sensibilisation à l'armoise commune existe pour environ 7% de la population suisse, comme le montrent les données les plus récentes de l'étude SAPALDIA 2 (21); il est intéressant de noter qu'une sensibilisation précède de plusieurs années une symptomatologie clinique par rapport à l'exposition aux pollens (22). En raison de la forte réactivité croisée, la grande majorité de ces patients présentent des résultats immunoCAP® positifs non seulement pour l'armoise commune mais également pour l'ambrosie à feuilles d'armoise. Seule la détermination d'allergènes spécifiques d'espèces, tels que Art v 1 ou respectivement Amb a 1, permet de faire la distinction entre la pure réactivité croisée et l'allergie proprement dite aux deux types de pollens (22). Dans le sud du Tessin, il faudrait en outre déterminer encore l'allergène de pariétaire (*Parietaria giudeica*) (w21).

Pr ém. Brunello Wüthrich

FMH en allergologie et dermatologie, 8125 Zollikerberg
bs.wuethrich@bluewin.ch

Cet article est une version actualisée et traduite de la revue «der informierte arzt» 10/2011.

Messages à retenir

- ◆ Au bout de plus de 100 ans de pratique, l'efficacité de l'immunothérapie spécifique d'allergènes (ITSA) reste incontestable, notamment pour les allergies aux pollens, comme l'unique traitement étiologique.
- ◆ L'ITSA convient également à la prévention (changement d'étage, polysensibilisation). Au bout du compte elle conduit également à une réduction des coûts.
- ◆ La condition nécessaire pour la réussite d'une ITSA est la mise en évidence préliminaire d'une allergie induite par IgE contre les allergènes majeurs des pollens correspondants, avec prise en compte des réactivités croisées. En cas d'une pollinose de début d'année (noisetier, aulne, bouleau) une ITSA avec seulement un extrait de pollen de bouleau est en général suffisante. Cependant, puisque les frênes ne font pas partie des Bétulacées, il faudrait toujours tester ce type de pollen et, si les résultats sont clairs, le traiter en même temps.

Références :

1. Müller U, de Weck AL, Bodmer R et al. Good Allergy Practice. Une prise de position de la Commission de spécialité de la Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie. *Bull Med Suisses* 2000;81(41):2332-9
2. Märtens P, Lobermeyer K. Krankheitskosten-Studie und Kosten-Nutzen-Analyse der spezifischen Immuntherapie bei Asthma. Neuste Ergebnisse einer I+G Suisse-Studie für Gesamtdeutschland. *Allergo J* 2001;10:341-7
3. Warner JO. A century of immunotherapy (Editorial). *Pediatric Allergy and Immunology* 2008;19:569-70
4. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911/I: 1572-3
5. Freeman J. Further observations on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911;II:8141
6. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* I/1954:1055-7
7. Fuchs AM, Strauss MB. The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble ragweed pollen complex. *J Allergy* 1959;30:66
8. Wheeler AW, Jenkins PM, Moran DM. Chemical modification of crude timothy grass extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;50:709-28
9. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;111:263-8
10. Compalati E, Penagos M, Tarantini F et al. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-8
11. Calderon M et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1):30-8
12. Calderón M, CardonaV, Demoly P on behalf of the EAACI 100 Years of immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy* 2012; 67: 462-76.
13. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12
14. Penagos M, Compalati E, Tarantini F et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006; 97:141-8
15. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126 : 558-66
16. Valenta R, Vrtala S, Ebner C, et al. Diagnosis of grass pollen allergy with recombinant timothy grass (Phleum pratense) Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;97:287-94
17. Valenta, R, Vrtala, S, Laffer, S et al. Recombinant allergens. *Allergy* 998;53:552-61
18. Schmid-Grendelmeier P, Holzmann D, Mimly M et al. Native Art v 1 and recombinant Art v 1 are able to induce humoral and T cell-mediated in vitro and in vivo responses in mugwort allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1328-36
19. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD&CRIT). *Clin Exp Allergy* 1999;29:896-904
20. Wüthrich B. Esche ist nicht Esche. *Allergologie* 2006;29:231-5
21. Ackermann-Lieblich U, Schindler C, Frei P et al. Sensitisation to Ambrosia in Switzerland: a public health threat on the wait. *Swiss Med Wkly*. 2009;139: 70-5. doi: smw-12489.
22. Tosi A, Wüthrich B, Bonini M, Pietragalla-Köhler B. Time Lag between Ambrosia Sensitization and Ambrosia Allergy. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13253